

Tatalaksana Kejang Demam pada Anak Terkini

Setyo Handryastuti

*KSM Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional
dr. Cipto Mangunkusumo, Universitas Indonesia, Jakarta*

Abstrak

Kejang demam (KD) adalah kejang yang berkaitan dengan kenaikan suhu tubuh di atas 38°C, bukan disebabkan oleh infeksi susunan saraf pusat (SSP), kelainan elektrolit maupun metabolik, dapat terjadi pada usia 6 bulan sampai 6 tahun. Kejang demam merupakan penyebab tersering kejang pada anak, dengan perjalanan penyakit yang benign, mempunyai prognosis yang baik dan menghilang pada usia 6 tahun. Diagnosis KD adalah diagnosis klinis, yang perlu diperhatikan adalah menyingkirkan infeksi SSP, terutama pada KD kompleks. Dari telaah literatur, indikasi pemeriksaan penunjang serta tata laksana mengalami banyak perubahan. Pemeriksaan penunjang laboratorium, elektroensefalografi, maupun pencitraan hanya atas indikasi sesuai rekomendasi. Tatalaksana meliputi terapi simtomatik dan profilaksis. Rekomendasi tata laksana meliputi tatalaksana pada saat kejang dan terapi profilaksis intermiten maupun rumatan jangka panjang. Rekomendasi terapi profilaksis telah disusun dan disesuaikan dengan kondisi di Indonesia. Kejang demam kerap menyebabkan kecemasan yang berlebihan pada orang tua sehingga diperlukan edukasi yang baik tentang prognosis, perjalanan penyakit, risiko dan manfaat pemberian terapi profilaksis. Dokter umum, dokter anak, maupun dokter neurologi anak diharapkan menerapkan rekomendasi yang telah disusun agar pemeriksaan penunjang dan tatalaksana yang berlebihan dapat dihindari.

Kata kunci: *Demam, Kejang, Kejang demam, Tatalaksana*

Current Management of Febrile Seizure in Children

Setyo Handryastuti

Department of Paediatrics, Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital,
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

Abstract

A febrile seizure is a seizure associated with an increase of body temperature of more than 38°C. This condition is not caused by the central nervous system (CNS) infection and electrolyte or metabolic imbalance. A febrile seizure can affect children from the age of 6 months to 6 years. A febrile seizure is the common cause of seizure in children with benign clinical course and good prognosis which will disappear at six years old. The diagnosis is achieved based on clinical manifestation, and the clinician should exclude CNS infection, especially in complex febrile seizures. Based on the literature, the indication of supporting examination and therapy has changed significantly. Laboratory examination, electroencephalography, and imaging only indicated if the patient's condition was in line with the guideline. Management of the febrile seizure consists of symptomatic and prophylaxis therapy. The recommendation of the febrile seizure treatment includes management during the seizure, intermittent prophylaxis therapy, and long-time maintenance therapy. The recommendation of the prophylaxis therapy was formed based on Indonesia's condition. A febrile seizure is often the cause of a patient's over-anxiety. Therefore, education about the good prognosis, clinical course, risk, and benefit of prophylaxis therapy is needed. General practitioners, pediatricians, and neurologic pediatricians are expected to implement the recommendation to minimize the over-use of supporting examination and treatment.

Keywords: Febrile seizure, Fever, Seizure, Therapy

Pendahuluan

Kejang demam (KD) merupakan kasus yang kerap dijumpai dalam praktik sehari-hari dan sering terjadi pada anak (2–5%).¹ Kejang demam adalah kejang yang berhubungan dengan demam (suhu tubuh di atas 38°C), tanpa adanya infeksi susunan saraf pusat (SSP), gangguan elektrolit atau metabolik, terjadi pada anak di atas usia 1 bulan, dan tidak terdapat riwayat kejang tanpa demam.¹ Usia awitan antara 6 bulan sampai 5 tahun, dengan puncak insiden pada usia 18 bulan.² Ada juga kepustakaan yang mengatakan sampai usia 6 tahun.³ Kejang demam sederhana adalah jenis KD terbanyak (70%), dengan prognosis jangka panjang baik, dengan karakteristik kejang bersifat umum, kurang dari 10 menit, tidak berulang dalam 24 jam. Kejang demam kompleks adalah kejang fokal atau fokal menjadi umum, berlangsung lebih dari 10 menit dan berulang dalam waktu 24 jam. Kejang demam merupakan salah satu penyebab status epileptikus (25%) pada anak. Risiko berulangnya

KD setelah 1 episode KD sebesar 30%, 60% setelah 2 episode, dan 90% jika sudah terjadi 3 episode.^{4,6}

Kejang demam merupakan suatu peristiwa yang menakutkan untuk orang tua, sehingga kecemasan orang tua patut dicermati.⁷ Meskipun sebenarnya KD adalah suatu hal yang benign, karena kecemasan orang tua yang berlebihan kerap ditemukan pemeriksaan penunjang maupun tatalaksana yang tidak perlu. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini dibuat untuk menjawab permasalahan di atas berdasarkan kepustakaan terbaru. Beberapa rekomendasi terkait kejang demam pada anak telah disusun oleh Unit Kerja Koordinasi Neurologi Ikatan Dokter Anak (UKK Neurologi IDAI), yang disusun berdasarkan bukti ilmiah terbaru serta disesuaikan dengan kondisi di Indonesia.

Etiologi dan Patogenesis

Mekanisme pasti yang mendasari KD belum diketahui, faktor penyebab diduga multifaktorial. Kejang demam dapat terjadi karena

kerentanan otak yang imatur dan dalam masa perkembangan yang pesat terhadap kejadian demam, serta berkaitan juga dengan faktor lingkungan dan genetik.^{8,9} Hal-hal tersebut diduga menyebabkan penurunan ambang kejang sehingga mencetuskan kejang pada saat demam. Hal ini terlihat dari fakta bahwa anak yang mengalami KD paling sering di bawah usia 3 tahun yaitu terdapat ambang kejang terendah.¹⁰ Suhu yang tinggi merupakan faktor risiko yang lebih bermakna dibandingkan peningkatan suhu yang mendadak sebagai pencetus KD pertama kali.¹⁰

Penelitian menunjukkan bahwa sepertiga anak dengan KD memiliki riwayat KD dalam keluarga. Risiko terjadinya KD pada anak sebesar 20% jika terdapat riwayat KD pada saudara kandung, dan 33% jika terdapat riwayat KD pada kedua orang tua.¹¹ Predisposisi genetik KD diturunkan secara autosomal dominan dengan pengurangan penetrasi atau faktor poligenik.^{12,13} Kemungkinan KD pada kembar monozigot sebesar 35–69%, sedangkan dizigot 14–20%.¹⁴ Gen yang terlibat antara lain SCN1A, IL-1 β , CHRNA4, and GABRG212. Lokus genetik yang berperan meningkatkan risiko KD adalah 1q31, 2q23–34, 3p24, 3q26, 5q14–5, 5q34, 6q22–24, 8q13–21, 18p11, 19p13, 19q, and 21q22.^{13–15}

Meskipun beberapa gen dan lokus genetik telah dilaporkan pada beberapa penelitian, gen penyebab belum dapat diidentifikasi secara jelas pada sebagian besar pasien KD.¹⁶ Kaitan antara KD dan faktor genetik telah lama dipikirkan, tetapi tidak terdapat hubungan yang meyakinkan dan konsisten sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut pada populasi yang lebih besar.¹⁶

Demam karena infeksi virus terjadi pada 80% kasus KD.¹⁷ Penyebab tersering adalah ISPA, roseola infantum, influenza A, otitis media, faringitis, disentri karena Shigella.¹⁸ Terdapat risiko KD pasca vaksinasi DPT *whole-cell*, tetapi risiko absolutnya sangat kecil.¹⁹

Diagnosis

Anamnesis merupakan hal yang penting untuk memperoleh data yang akurat dan detail. Perlu diperjelas apakah terdapat demam yang mendahului kejang, berapa suhu tubuh yang terukur, apakah demam terjadi sebelum atau sesudah kejang serta interval antara awitan demam dengan kejang.²⁰ Sebagian besar kejang pada KD terjadi pada hari pertama demam. Jika kejang terjadi 3 hari setelah awitan demam, perlu dipikirkan penyebab lain seperti infeksi SSP.²¹ Deskripsi

si kejang yang diperlukan adalah bentuk kejang (umum, fokal/fokal menjadi umum), durasi kejang, kesadaran selama kejang, serta kondisi pasca kejang. Selain itu gejala yang menyertai demam untuk mencari sumber infeksi penyebab demam. Perlu juga ditanyakan riwayat kejang sebelumnya, dengan atau tanpa demam, KD atau epilepsi dalam keluarga, riwayat perkembangan dan imunisasi. Riwayat pemberian obat seperti antipiretik, anti-kejang dan antibiotik juga perlu ditanyakan.²⁰

Evaluasi klinis ditujukan untuk mencari tanda-tanda infeksi sebagai penyebab demam serta adakah tanda-tanda infeksi SSP seperti meningitis dan ensefalitis. Pada bayi dan anak kurang dari 2 tahun, tanda dan gejala infeksi SSP seperti meningitis sangat samar karena jarang ditemukan tanda rangsang meningeal. Tanda dan gejala yang dapat membantu ke arah kecurigaan meningitis antara lain ubun-ubun besar yang membonjol, anak tampak letargi, dan kurang aktif.²² Pemeriksaan kesadaran juga penting untuk membedakan dengan ensefalitis, terutama pada anak pasca pemberian obat antikonvulsan rektal yang dapat menyebabkan anak mengantuk serta letargi.²²

Pemeriksaan laboratorium tidak dikerjakan secara rutin pada kejang demam, tetapi dapat dikerjakan untuk mengevaluasi sumber infeksi penyebab demam. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dikerjakan atas indikasi misalnya pemeriksaan darah perifer, elektrolit, dan gula darah.²³ Pemeriksaan cairan serebrospinal dilakukan untuk menegakkan atau menyingkirkan kemungkinan meningitis. Berdasarkan bukti-bukti terbaru, saat ini pemeriksaan pungsi lumbal tidak dilakukan secara rutin pada anak berusia <12 bulan yang mengalami kejang demam sederhana dengan keadaan umum baik.^{23,24} Indikasi pungsi lumbal sesuai rekomendasi UKK Neurologi IDAI adalah: (1) Terdapat tanda dan gejala rangsang meningeal; (2) Terdapat kecurigaan adanya infeksi SSP berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis; (3) Dipertimbangkan pada anak dengan kejang disertai demam yang sebelumnya telah mendapat antibiotik dan pemberian antibiotik tersebut dapat mengaburkan tanda dan gejala meningitis.²⁴

Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) tidak diperlukan pada kejang demam, kecuali jika kejang bersifat fokal untuk menentukan adanya fokus kejang di otak yang membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Jika pemeriksaan EEG dilakukan, sebaiknya minimal 48 jam setelah episode KD, untuk menghindari kebingungan jika ditemukan abnormalitas EEG pasca kejang.²³ Perlambatan pada

hasil pemeriksaan EEG bukan faktor prediksi epilepsi. Demikian juga abnormalitas EEG pada KD kompleks bukan merupakan petanda risiko epilepsi.²⁴ Kejang demam pada anak sehat yang jelas menunjukkan sumber infeksi tidak memerlukan pemeriksaan EEG.²⁵ Pemeriksaan EEG dapat dipertimbangkan pada kasus kejang berulang tanpa keterkaitan yang jelas dengan demam, kejang lama atau status epileptikus.²¹ Pemeriksaan pencitraan (CT scan atau MRI kepala) tidak rutin dilakukan pada anak dengan kejang demam sederhana.²⁶ Pemeriksaan tersebut dilakukan bila terdapat indikasi, seperti kelainan neurologis fokal yang menetap, misalnya hemiparesis atau paresis nervus kranialis.^{27,28}

Diagnosis Banding

Diagnosis banding KD antara lain: (1) Menggigil karena demam tinggi, kondisi ini dapat dibedakan dari KD, yaitu anak tetap sadar ketika menggigil.; (2) *Febrile syncope*; (3) *Breath holding attack*: anak menahan napas untuk beberapa waktu sehingga hilang kesadaran; (4) *Reflex anoxic seizures*: anak tiba-tiba lemas akibat nyeri atau syok; (5) Demam yang mencetuskan kekambuhan kejang pada epilepsi; (6) Infeksi SSP seperti meningitis dan ensefalitis.²⁰

Kejang demam yang atipikal/tidak khas perlu dibedakan dengan epilepsi yang mengalami kekambuhan karena demam, *GEFS+* (*Generalized/genetic epilepsy with febrile seizures plus*), dan *FIRES* (*Febrile infection-related epilepsy syndrome*).²¹

Tatalaksana

Seorang anak dengan KD sederhana tidak perlu dirawat jika klinis baik dan sumber infeksi jelas. Pasien dapat dipulangkan setelah observasi selama sekitar 6 jam di IGD. Sebagian besar kejang pada KD berlangsung singkat, berhenti sendiri serta tidak memerlukan obat anti konvulsan jangka panjang.²⁹ Pada saat evaluasi anak dengan KD, perlu dikenali *red flags* yang diperlukan untuk memutuskan tindakan selanjutnya. *Red flags* tersebut adalah: (1) Anak dengan KD kompleks; (2) Tanda rangsang meningeal; (3) Penurunan kesadaran masih ada setelah lebih dari satu jam kejang berhenti; (4) Terdapat ruam pada anak dengan klinis yang tidak baik; (5) Ubun-ubun membonjol; (6) Takikardia menetap meskipun suhu badan telah terkoreksi; (7) Tanda distress napas sedang sampai berat.²⁹ Perawatan untuk observasi diperlukan pada pasien den-

gan tanda dan gejala *red flags*, kejang lama, KD kompleks, gejala sisa neurologi (paresis Todd's), curiga infeksi berat, sumber infeksi tidak dapat ditentukan, usia anak kurang dari 18 bulan, terdapat risiko kejang berulang dan orang tua atau pengasuh tidak dapat melakukan pengawasan secara rutin pasca kejang.³⁰

Intervensi rutin untuk mencegah kejang berulang tidak diperlukan pada kasus kejang yang berhenti sendiri.²¹ Meskipun demikian, komplikasi kejang lama/kejang berulang dapat terjadi. Oleh karena itu, tatalaksana terbagi 3: (1) Tatalaksana pada saat kejang, yang tidak akan dibahas disini; (2) Terapi profilaksis terbagi menjadi profilaksis intermiten dan kontinyu/rumatan; (3) Terapi anti piterik.⁷ Diazepam rektal efektif untuk menghentikan kejang yang sedang berlangsung, dan dapat disediakan di rumah jika terdapat riwayat KD terutama jika terdapat riwayat status epileptikus. Pada anak dan remaja yang pemberian diazepam rektal tidak lagi ideal, maka midazolam intranasal dapat menjadi pilihan.⁷

Tatalaksana Profilaksis Intermiten

Profilaksis intermiten adalah pemberian obat antikonvulsan hanya ketika anak mengalami demam, untuk mencegah kejang. Saat ini banyak literatur tidak lagi merekomendasikan pemberian diazepam oral intermiten secara rutin untuk mencegah kejang demam dengan pertimbangan perjalanan penyakit yang benign dan pertimbangan efek samping yang lebih besar dibandingkan manfaatnya.³¹ Meskipun demikian, pada beberapa kondisi dengan terdapat kekhawatiran orang tua, adanya kejang berulang dengan/tanpa kejang lama atau status epileptikus, serta risiko berulangnya kejang maka pemberian terapi profilaksis intermiten dapat dipertimbangkan.^{32,33}

Unit Kerja Koordinasi Neurologi IDAI tetap merekomendasikan pemberian diazepam oral atau rektal intermiten. Obat yang digunakan adalah diazepam oral 0,3 mg/kg/kali per oral atau rektal 0,5 mg/kg/kali (5 mg untuk berat badan <12 kg dan 10 mg untuk berat badan >12 kg), sebanyak 3 kali sehari, dengan dosis maksimum diazepam 7,5 mg/kali. Diazepam intermiten diberikan selama 48 jam pertama demam. Perlu diinformasikan pada orang tua bahwa dosis tersebut cukup tinggi dan dapat menyebabkan ataksia, iritabilitas, serta sedasi.²⁴ Studi lain memperlihatkan efektivitas yang sama dengan pemberian midazolam bukal.²⁸ Pemberian diazepam intermiten berdasarkan rekomendasi UKK Neurologi IDAI dapat dipertimbangkan pada

kondisi: (1) Kelainan neurologis berat, misalnya palsy serebral; (2) Kejang demam berulang 4 kali atau lebih dalam setahun; (3) Usia <6 bulan; (4) Kejang terjadi pada suhu tubuh kurang dari 39°C; (5) Apabila pada episode kejang demam sebelumnya, suhu tubuh meningkat dengan cepat. Meskipun demikian efek pemberian diazepam oral/rektal intermiten dengan dosis yang cukup tinggi patut diwaspadai efeknya berupa sedasi, anak menjadi tampak letargi dan mengantuk sehingga kadang sulit dibedakan dengan gejala meningitis.²¹

Tatalaksana Profilaksis Kontinyu

Profilaksis kontinyu atau rumatan adalah pemberian obat anti konvulsan untuk mencegah kejang yang diberikan setiap hari. Meskipun terdapat risiko terjadi kekambuhan KD dan risiko epilepsi meskipun rendah, beberapa literatur saat ini tidak merekomendasikan lagi pemberian terapi profilaksis jangka panjang untuk KD, karena tidak mengurangi rekurensi maupun mencegah epilepsi.^{21,34}

Telaah dari Cochrane menunjukkan bahwa pemberian natrium valproat dan fenobarbital tampaknya bermanfaat untuk mencegah terjadinya KD, tetapi efek samping juga ada, sehingga harus dipertimbangkan dari segi risiko dan manfaatnya.^{33,35} Hampir 30–40% anak memperlihatkan efek samping dengan pemberian obat antikonvulsan jangka panjang. *American Academy of Pediatrics* juga tidak merekomendasikan pemberian obat anti konvulsan jangka panjang pada KD.^{7,21,33}

Rekomendasi tersebut tidak mudah diterapkan di Indonesia karena kekhawatiran orang tua yang tinggi, oleh karena itu UKK Neurologi IDAI masih merekomendasikan pemberian antikonvulsan jangka panjang dengan indikasi ketat, antara lain: (1) Kejang fokal; (2) Kejang lama >15 menit; (3) Terdapat kelainan neurologis yang nyata sebelum atau sesudah kejang, misalnya palsy serebral, hidrosefalus, hemiparesis.²⁴ Pemakaian fenobarbital setiap hari dapat menimbulkan gangguan perilaku dan kesulitan belajar pada 40–50% kasus. Obat pilihan saat ini adalah asam valproat. Pada sebagian kecil kasus, terutama yang berumur kurang dari 2 tahun, asam valproat dapat menyebabkan gangguan fungsi hati. Dosis asam valproat adalah 15–40 mg/kg/hari dibagi dalam 2 dosis, dan fenobarbital 3–4 mg/kg/hari dalam 1–2 dosis.^{24,36} Pengobatan diberikan selama 1 tahun, penghentian pengobatan rumat untuk kejang demam tidak membutuhkan *tapering off*, tetapi dilakukan

pada saat anak tidak sedang demam.^{24,37} Sebelum memutuskan untuk pemberian obat antikonvulsan jangka panjang, dicoba terlebih dahulu pemberian obat antikonvulsan profilaksis intermiten, jika tidak berhasil atau orang tua khawatir dapat dipertimbangkan pemberian obat anti konvulsan rumatan jangka panjang.²⁴

Edukasi orang tua tentang efikasi dan efek samping obat anti konvulsan harus diberikan sebelum memutuskan pemberian obat anti konvulsan jangka panjang.³⁸ Harus diingat juga bahwa prognosis jangka panjang timbulnya epilepsi, masalah neurologi maupun kognitif tidak dipengaruhi oleh pemberian obat antikonvulsan sebagai pencegahan KD meskipun terjadi berulang kali.³⁹ Bahkan pada anak dengan status neurologi normal, kejang yang lama pun tidak menimbulkan kerusakan otak.²¹ Setiap orang tua anak dengan KD harus dijelaskan bahwa KD adalah benign dengan prognosis yang baik sehingga tidak perlu kekhawatiran yang berlebihan.²¹

Pemberian Obat Antipiretik

Tidak ditemukan bukti bahwa penggunaan antipiretik mengurangi risiko terjadinya kejang demam. Meskipun demikian, dokter neurologi anak di Indonesia sepakat bahwa antipiretik tetap dapat diberikan untuk memberikan kenyamanan pada anak. Dosis parasetamol yang digunakan adalah 10–15 mg/kg/kali diberikan tiap 4–6 jam. Dosis ibuprofen 5–10 mg/kg/kali, 3–4 kali sehari.²⁴

Prognosis

Sebagian besar anak dengan KD mempunyai pertumbuhan dan perkembangan yang normal.² Prognosis jangka panjang KD baik dan akan menghilang sendiri pada saat usia 6 tahun. Sekitar 30–35% KD akan berulang pada masa anak dini, 75% akan berulang dalam kurun waktu 1 tahun setelah episode KD pertama. Sekitar 90% berulang pada usia 2 tahun. Rekurensi dapat terjadi pada pasien-pasien dengan awitan dini KD sebelum usia 15 bulan, kejang terjadi pada peningkatan suhu badan yang rendah, interval yang pendek (kurang dari 1 jam) antara awitan demam dan kejang, adanya riwayat epilepsi dan KD pada saudara kandung, anak berada di tempat penitipan anak (karena risiko terkena infeksi sebagai penyebab demam lebih tinggi), episode demam yang sering, KD kompleks dan adanya kelainan neurologi.^{17,21,40}

Faktor risiko menjadi epilepsi di

kemudian hari pada anak dengan KD adalah: (1) Terdapat kelainan neurologis atau perkembangan yang jelas sebelum kejang demam pertama; (2) Kejang demam kompleks; (3) Riwayat epilepsi pada orang tua atau saudara kandung; (4) Kejang demam sederhana yang berulang 4 episode atau lebih dalam satu tahun. Masing-masing faktor risiko meningkatkan kemungkinan kejadian epilepsi sampai 4–6%, kombinasi dari faktor risiko tersebut akan meningkatkan kemungkinan epilepsi menjadi 10–49%.^{24,41,42}

Kesimpulan

Kejang demam adalah penyebab kejang tersering pada anak. Sebagian besar prognosis sangat baik, *self-limiting* pada usia 6 tahun. Diagnosis KD adalah klinis, yang perlu diperhatikan adalah menyingkirkan kemungkinan infeksi SSP terutama setelah episode KD kompleks. Tatalaksana meliputi terapi simptomatik, penyebab demam serta terapi profilaksis untuk mencegah kejang. Orang tua kerap mengalami kecemasan ketika anak mengalami episode kejang dan ketakutan akan berulangnya kejang. Edukasi yang baik perlu diberikan kepada orang tua mengenai perjalanan penyakit KD, prognosis, risiko berulangnya KD serta risiko epilepsi. Orang tua juga perlu diberikan edukasi apa yang harus dikerjakan ketika anak mengalami demam dan kejang. Pemeriksaan penunjang dan tatalaksana yang berlebihan harus dihindari oleh tenaga kesehatan dengan mengikuti rekomendasi yang telah dibuat. Rekomendasi perlu dievaluasi secara berkala sesuai kedokteran berbasis bukti serta kondisi di Indonesia.

Daftar Pustaka

- Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002 Jan 1;17:S44–52.
- Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: The AAP Practice Parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol*. 2000 Jul;23(1):11–7.
- Paul SP, Eaton M. At a glance: Febrile convulsion in children. *J. Fam. Health Care*. 2013 Feb;23(1):34–37.
- Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. *Pediatr Neurol*. 1998 Mar;18(3):218–20.
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):126–33.
- Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996;47:562–8.
- Patel AD, Perry MS. Febrile seizures: Evaluation and Treatment. *JCOM*. 2017 July; 24(7):325–34.
- Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA.
- King D, King AJ. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child*. 2014 Okt;99(10):960–4.
- Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizures. *J Clin Diagn Res*. 2016 Mei 1;10(5):SC10–13.
- Weisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; A systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):389–95.
- Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci*. 2014;25(1):129–61.
- Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015 Jun 25;17(2):124–33.
- Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, Bui M, Vadlamudi L, Hopper JL, Berkovic SF. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: A twin study. *Epilepsy Research*. 2013 Mar 21;105(1–2):103–9.
- Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, Ohto T. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14–q15. *Hum Mol Genet*. 2000;9(1):87–91.
- Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Research*. 2006 Agust;70(1):S190–8.
- Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006 Sept;35(3):165–72.
- Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures, *Pediatr Ann*. 2013 Des;42(12):249–54.
- Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, Jackson LA, Kharbada EO, Klein NP, et al. Febrile seizures risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):1–12.
- Chung, S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014 Sept;57:384–95.
- Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on febrile seizures in children. *Int Neuropsych Diss J*. 2020 Sept;14(2):25–35.
- Paul SP, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: Febrile convulsion in childhood. *Community Practitioner*. 2012 Jul;85:36–8.
- Shah P, James S, Elayaraia S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017 Okt;10:CD009196.
- Harini C, Nagarajan, E, Kimia AA. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov;52:200–4.

25. Deng H, Zheng W, Song Z. The genetics and molecular biology of fever-associated seizures or epilepsy. *Expert Rev. Mol. Med.* 2010;20:e3.
26. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on febrile seizure. *Pediatrics.* 2011 Feb;127(2):389–94.
27. Unit Kerja Koordinasi Neurologi Ikatan Dokter Indonesia. Rekomendasi Penatalaksanaan Kejang Demam. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2016.
28. Wong V, Ho MHK, Rosman NP, Fukuyama Y, Yeung CY, Chan KH, dkk. *HK J of Paediatr.* 2002;7(3):143–151.
29. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Okt;15:22–32.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years of age. Clinical Guideline No 160; Nice: London, UK, 2013 May 5.
31. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). *Evid Based Child Health.* 2013 Jul;8(4):1376–485.
32. Leung AK. Febrile seizures. Dalam: Leung AK, penyunting. *Common problems in ambulatory pediatrics: specific clinical problems*, New York: Nova Science Publishers, Inc; 2011. pp. 199–206.
33. Steering Committee on Quality Improvement and management. Subcommittee on Febrile seizures: Clinical Practice Guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics.* 2008 Jun;121(6):1281–6.
34. Canpotal M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizures.* 2018 Feb;55:36–47.
35. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003031.
36. Knudsen FU. Progress in Epilepsy Research. Febrile Seizures: Treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41(1):2–9.
37. Knudsen FU. Febrile Seizures: Treatment and Outcome. *Brain Dev.* 1996 Nov;18(6):438–49.
38. Gholipour P, Saboory E, Ghazavi A, Kiyani, A. Prenatal stress potentiates febrile seizures and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2 years of old. *Epilepsy Behav.* 2017 Jul;72:22–7.
39. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizures. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):SC10–3.
40. Fetveilt A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2008;167(10):17–27.
41. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Eng J of Med.* 1976 Nov 4;295(19):1029–33.
42. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatr.* 1978 May;61(5):720–7.

